

Considérations sur la méthode thrombélastographique de Hartert - Techniques et applications cliniques

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Irving MENDELSON

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2534



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552305_0067

Considérations sur la méthode thrombélastographique de Hartert - Techniques et applications cliniques

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Irving MENDELSON

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2534

9/63

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur R. Fischer, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 10 décembre 1957.

Le doyen : Eric Martin

Thèse N° 2534



Nous désirons exprimer notre vive gratitude à notre Maître Monsieur le Docteur R. Fischer, et à son collaborateur, le Docteur R. Della Santa auquel nous devons le meilleur de notre formation, d'avoir inspiré et dirigé les recherches qui font l'objet de ce travail.

A MES PARENTS.

INTRODUCTION

L'étude de la coagulabilité du sang est à l'ordre du jour et son importance est attestée par le nombre sans cesse grandissant des recherches biocliniques qu'elle suscite.

La multiplicité des méthodes d'analyse, des facteurs activateurs ou inhibiteurs de la coagulation, exige du clinicien une spécialisation toujours plus étendue et ne résoud qu'imparfaitement les problèmes posés par diathèses hémorragiques et surtout par les états thrombophiles. Aussi quelques auteurs se sont-ils attachés à créer des techniques plus globales en étudiant les propriétés physico-chimiques des altérations de la coagulation (KUGELMASS), la résistivité électrique (RICHARDSON et BISHOP), la viscosité du sang (NYGAARD; ASPERICH, MASSA et VELASQUEZ; BASERGA et De NICOLA), la transparence du caillot, les modifications du pouvoir protecteur des protéines, les variations du pH, etc. Ces techniques ont fait l'objet de travaux intéressants, mais n'ont jamais pénétré le domaine de la clinique courante.

Comme le remarque De NICOLA, l'action hémostatique exercée par le thrombus n'est pas seulement en rapport avec certaines modifications physiques, telle la viscosité, mais aussi avec diverses modalités de structure de l'organisation des molécules de fibrine. Il en résulte une sorte d'élasticité dont la qualité de l'hémostase dépend au moins partiellement. FONIO le premier, a tenté de mesurer cette force élastique du caillot.

La 1ère phase de la coagulation est ainsi à étudier alors que la 2ème phase présente des difficultés techniques considérables. On peut affirmer que la thrombélastographie selon HARTERT résolut ce problème de manière très satisfaisante en comparaison des techniques jusqu'ici proposées.

Considérations techniques concernant la thrombélastographie

C'est à HARTERT de l'Université de Heidelberg que revient le grand mérite d'avoir réalisé, dès 1948, une technique capable d'enregistrer les modifications de l'élasticité du caillot en fonction du temps. La thrombélastographie permet l'observation visuelle directe ou photokymographique de toutes les phases de la coagulation, y compris la fibrinolyse, à la température constante de 37°. L'enregistrement de ce phénomène est entièrement automatique et rend compte avec une grande sensibilité des variations de l'élasticité du caillot de fibrine. Toutes les opérations doivent s'effectuer dans un récipient spécial dont la nature des parois ne provoque pas de phénomène de rétraction. L'acier poli V2A constitue une surface idéale non mouillable et peu agressive vis-à-vis des plaquettes sanguines.

Description de l'appareillage

Dans une cuvette cylindrique en acier poli V2A (fig. 1) se trouve disposé un cylindre de même métal et dont les surfaces se trouvent à une certaine distance du fond et des parois de la cuvette. Le cylindre est suspendu à un fil de torsion en acier dont l'extrémité supérieure est fixe. Il est porteur d'un miroir qui réfléchit un rayon lumineux sur une échelle transparente destinée à l'observation optique directe. Un système d'enregistrement photographique permet d'obtenir une courbe, le thrombélastogramme (TEG). Reliée à un mécanisme d'entraînement, la cuvette est mue par un mouvement de rotation périodique d'une durée de 9 secondes. Ses oscillations autour de l'axe vertical balaient un angle de 4°45'. Un temps d'arrêt d'une seconde aux deux extrémités opposées de la courbe de Spot permet l'enregistrement photographique. Une fois la cuvette remplie de 0,35 cm³ de sang complet ou 0,25 cm³ de plasma citraté recueilli en milieu siliconé que l'on recalcifie, on amène le cylindre en position. De même, il est recommandé de recouvrir d'une couche d'huile de paraffine la surface du plasma qui affleure au bord de la cuvette et le mouvement pendulaire est mis en action. Le kymographe entraîne le papier photographique à la cadence de 2 mm par minute. Trois dispositifs

permettent l'enregistrement simultané de trois courbes.

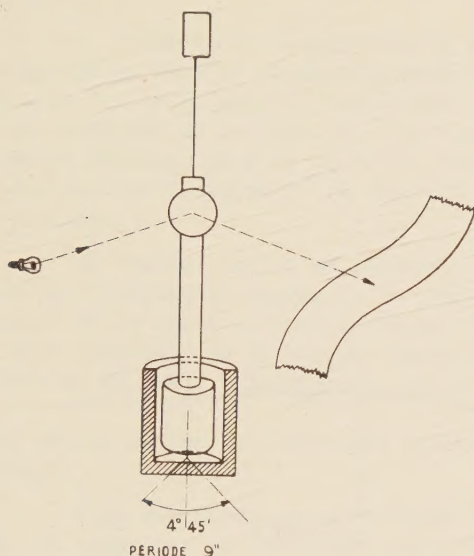


Fig. 1. Dispositif schématisé de thrombélastographie de Hartert.

Dans une première phase, rien ne se produit apparemment, le plasma restant liquide. Le spot lumineux inscrit une simple ligne droite de par son immobilité. Soudain le caillot de fibrine se constitue et les fibrilles perpendiculaires aux parois métalliques entraînent le piston toujours plus fortement selon les oscillations périodiques imprimées par le mouvement d'horlogerie à la cuvette. La courbe thrombélastographique s'inscrit alors sous forme de deux branches symétriques qui s'écartent avec plus ou moins de rapidité. Le degré de leur écartement est fonction directe de la résistance élastique du caillot fibrineux. (fig. 2). Cette notion nouvelle de résistance élastique du caillot s'avère d'un extrême intérêt théorique et pratique.

Interprétation du thrombélastogramme

Le "temps de réaction" r est considéré comme écoulé lorsque l'écart du spot lumineux correspond à la valeur de 1 mm sur le papier photosensible. Une simple échelle millimétrique permet de mesurer le temps de réaction r , auquel on ajoute le temps de remplissage équivalent à une minute ou 2 millimètres.



Fig. 2. Thrombélastogramme normal

Cette mesure permet en somme de préciser la vitesse de la formation de la thrombine et des modalités de la constitution du caillot de fibrine.

La "vitesse de coagulation" a correspond à la rapidité de formation du caillot et se détermine en mesurant la distance depuis la fin de r jusqu'à l'amplitude qui atteint a = 20 mm. On trace une verticale en ce point et l'on mesure la distance séparant le point terminal de r de celle-ci, soit la valeur k. Le temps de réaction est fonction de la rapidité de la formation de la thromboplastine.

La "valeur maxima de l'élasticité du caillot" ma est mesurée par l'amplitude maxima de la courbe, soit par la distance séparant en ce point le bord extérieur de la branche supérieure au bord intérieur de la branche inférieure. Cette valeur a est convertie en Em grâce à la formule
$$Emx = \frac{100}{100-a} a$$
. Après avoir

atteint une valeur maxima, l'élasticité diminue progressivement (Erschlaffung).

L'Em est directement fonction de l'élasticité de la fibrine, du nombre et de l'activité des plaquettes sanguines. Pourtant il n'y a pas une proportionnalité directe entre le nombre des thrombocytes et l'Em pour autant que les variations de celles-ci restent dans les limites physiologiques.

Bases physiologiques de la thrombélustographie

Au cours de la coagulation du sang, la plus grande partie du plasma reste liquide et seul le fibrinogène subit des modifications structurales qui en imposent pour une solidification du sang total (HARTERT). Le réseau des fibres de fibrine est doué d'une solidité relativement grande et sa teneur en eau est fortement diminuée par rapport au fibrinogène. Ensermé dans les mailles de fibrine, le sérum sanguin reste parfaitement liquide. Les éléments cellulaires y sont également emprisonnés. Seuls les thrombocytes sont étroitement soudés au système fibrineux.

HARTERT relève que les temps de coagulation habituels n'indiquent qu'un moment de la coagulation, et que la constatation de la formation de la fibrine ne suffit nullement à caractériser la fonction vitale de la coagulation du sang. Von KAULLA et WEINER remarquent dans leurs études thrombélustographiques que les altérations du fibrinogène entre autres modifient

la courbe sans qu'il y ait obligatoirement une relation avec le temps de coagulation classique.

L'étude de l'élasticité du caillot (ou mieux de la résistance élastique) est capable de traduire tout changement survenant dans la structure du réseau de fibrine en fonction du temps. Ceci est réalisé par le dispositif ingénieux du thrombélastographe, capable d'enregistrer quantitativement des tensions élastiques qui naissent dans le sang en voie de coagulation, entre deux parois d'acier V2A très proches l'une de l'autre (cylindre et cuvette) et qui subissent de très légers déplacements parallèles en directions inverses (fig. 1).

La diminution du nombre des thrombocytes détermine une réduction de l'amplitude maxima du TEG. Mais celle-ci ne devient sensible que lorsque le taux des plaquettes sanguines est très réduit. De très petites quantités de thrombocytes normaux suffisent pour atteindre le 50 % de la valeur de l'élasticité normale. Une forte diminution des thrombocytes peut allonger le temps de réaction. Mais ces éléments agissent essentiellement, soit par leur quantité ou leur qualité, en augmentant la résistance élastique du caillot. HARTERT a essayé de démontrer que les thrombocytes mettent en liberté une "thromboglutine" qui provoque des modifications plasmatiques des fibres de fibrine, soit un raccourcissement de celles-ci. Il se produit enfin un mélange amorphe de tout le réseau fibrineux. L'auteur distingue nettement ce processus de celui de la fibrinolyse. Le ramollissement du caillot se manifeste par la diminution de la solidité élastique, qui a passé par un maximum (Em). Ces hypothèses de travail demandent encore quelques confirmations mais soulignent le rôle éminent joué par les plaquettes sanguines dans la formation du caillot. De nombreux travaux cliniques y font allusion, comme ceux de De NICOLA et MAZZETTI; LI MOLI et FUMAROLA; BIANCHI et CAVAREZZA, DIOMEDE-FRESA et FUMAROLA, etc.

En plus des thrombocytes, les facteurs plasmatiques interviennent naturellement dans la constitution du caillot. Abstraction faite du fibrinogène, la diminution des facteurs plasmatiques provoque une prolongation de la réaction. De NICOLA a particulièrement bien étudié les modifications du TEG au cours des diathèse hémorragiques. Les carences en facteurs thromboplastiques (AHG, PTC, PTA) déterminent un fort allongement du temps de réaction et de k , soit un ralentissement de la vitesse de coagulation. L'hypoprothrombinémie prononcée et l'hypoconvertinémie grave peuvent également allonger r et k (BIANCHI et CAVAREZZA; DIOMEDE-

FRESA, FUMAROLA). Si les thrombocytes sont normaux, la solidité du caillot l'est également, même si sa formation subit un certain retard. Ce fait autorise le diagnostic différentiel entre les diathèses thrombocytaires et les diathèses plasmatiques. Enfin un TEG normal exclut d'emblée une diathèse hémorragique hémato-gène et permet d'affirmer l'origine purement vasculaire de certains troubles.

Lorsque le fibrinogène est fortement diminué, l'élasticité maxima accuse un effondrement caractéristique. Au contraire, dans les diathèses thrombophiles on assiste à un raccourcissement de r et de k et à l'augmentation plus ou moins importante de l'Em par une suractivation des divers facteurs thromboplastiques (FISCHER et MOGHISI; INTROZZI, DURAFFOURD et DELLA SANTA; BAY; CIULLA).

Enfin citons la phase fibrinolytique, si bien étudiée par VECCHIETTI et ses élèves, mais qui n'entre pas dans le sujet qui nous occupe.

Le thrombélastogramme normal

Si l'on veut utiliser le TEG avec profit en clinique et au laboratoire, il faut d'emblée étudier quelles sont les valeurs normales des divers segments de la courbe. Malheureusement, la diversité des techniques rend parfois les résultats des divers auteurs difficilement comparables.

PETERSEN, BREDDIN et ROETGER travaillent sur le sang complet, estimant qu'ainsi ils évitent plusieurs causes d'erreur. Leur temps de coagulation est de 12' en moyenne. La même technique est adoptée par WALTHER et VOLHARD, qui proposent comme valeurs normales pour les adultes:

	<u>Nombre de cas</u>	<u>r</u>	<u>k</u>	<u>Em</u>
Femmes	56	12,2	5,9	110
Hommes	48	12,5	6,4	98

GAGLIARDI a étudié de façon minutieuse les résultats obtenus sur sang complet et plasma citraté, mais sans que l'on puisse dire que le sang complet soit préférable au plasma. De NICOLA et MAZZETTI pensent que le sang complet ne donne des résultats valables que si toutes les conditions sont reproduites pour chaque test de façon rigoureuse et à même l'appareil. A notre avis, l'étude de la coagulation du sang complet diminue la sensibilité

de la méthode et sa manipulation la rend impropre à son introduction en clinique courante.

On peut arguer que la coagulation est déclenchée essentiellement par les éléments thrombocytaires et plasmatiques, et que la présence des autres facteurs figurés du sang est superflue. Il est préférable, pour des raisons pratiques également, de travailler sur des plasmas citratés selon les normes indiquées par HARTERT. L'auteur a vérifié que le TEG d'un plasma coagulé grâce à l'adjonction de calcium ne se distingue en rien du TEG d'un sang veineux frais, si ce n'est une légère accélération de la coagulation. Il donne en effet les normes suivantes:

Sang complet	r	=	12 min.
	k	=	6 min.
	Em	=	100
Plasma citraté	r	=	8'40"
	k	=	3'20"
	Em	=	100

BAY cite des valeurs assez rapprochées, mais en millimètres:

r	=	16-20 mm
k	=	6-8 mm
Em	=	80-100

Dans sa première statistique, DELLA SANTA, sur 42 cas, obtient les moyennes suivantes:

r	=	17,5 mm
k	=	7,3 mm
Em	=	121,7

Puis, dans une seconde série de 173 cas normaux étudiés avec DURAFFOURD, il trouve les valeurs suivantes:

r	=	17,0 mm
k	=	7,1 mm
Em	=	129

Ces résultats montrent qu'à conditions égales, le TEG moyen normal correspond en somme à des normes assez fixes, ce qui, au point de vue clinique, est très satisfaisant quant à la reproductibilité de la méthode.

LI MOLLI et FUMAROLA, étudiant le TEG normal chez 50 enfants âgés de quelques jours à 12 ans, font état de résultats comparables, à peu de chose près, à ceux des auteurs précédents:

r	=	12,4 mm
k	=	7,3 mm
Em	=	137,5

L'élasticité du caillot semble exagérée pendant les tous premiers mois de la vie et se normalise au cours des deux premières années. On peut d'ailleurs se demander jusqu'à quel point les difficultés de la prise de sang chez les sujets en bas âge n'introduit pas une variante dans le sens d'une hypercoagulabilité plasmatique. Pour les auteurs italiens, ce phénomène est purement fonction du nombre de plaquettes sanguines. SAGAGNI a également étudié très à fond le thrombélastogramme chez l'enfant. Personnellement nous n'en avons que de très rares exemples en dessous de l'âge de 2 ans, mais nous avons été également frappés par l'augmentation presque constante de l'élasticité du caillot au-dessus de 150 (3 cas).

Dans une excellente monographie datant de 1956, DIOMEDE FRESA et FUMAROLA confirment ces observations par de très nombreux examens. Néanmoins on reste surpris de leurs moyennes générales. En effet, le r ou temps de réaction semble extrêmement court.

r	=	5 - 9 mm
k	=	5 - 10 mm
Em	=	50 - 58

D'ailleurs de NICOLA et MAZZETTI, pratiquant probablement la même technique, obtiennent:

r	=	3 - 7 mm
k	=	5 - 10 mm
Em	=	50 - 60

Statistique de Gillis et Della Santa

du Centre de Transfusion sanguine de Genève

(Directeur Dr. R. Fischer)

Leur étude a porté sur une série de 160 sujets normaux appartenant aux deux sexes (86 hommes et 74 femmes), âgés de 15 à 86 ans, en bonne santé apparente et sans passé pathologique pouvant faire craindre des troubles de l'hémostase.

Le sang était prélevé le matin à jeun, selon la technique indiquée par HARTERT.

Les chiffres moyens sont les suivants:

r	=	15,8 mm
k	=	6,23 mm
Em	=	132,5

Pour simplifier, prenons comme chiffres moyens et extrêmes les résultats suivants:

r	=	16 ± 4 mm
k	=	6 ± 3 mm
Em	=	130 ± 40

Il n'a pas été possible aux auteurs précités de confirmer dans cette série l'observation de WALTHER et VOLHARD, qui relèvent que les moyennes des divers âges montrent une légère tendance à l'augmentation de la coagulabilité jusqu'à 60 ans, et que chez les personnes plus âgées le temps de coagulation s'allonge et l'élasticité du caillot diminue. Par contre, il est exact que, chez la femme, l'élasticité moyenne est légèrement supérieure à celle de l'homme, soit:

Hommes	Em	=	127,1
Femmes	Em	=	133,2

Néanmoins, la différence n'est pas statistiquement significative et l'on ne saurait y accorder de l'importance.

Nous nous sommes quelque peu étendus sur ce chapitre car nous estimons qu'il est essentiel, de manière à pouvoir interpréter sainement les résultats obtenus par les divers auteurs.

Modes d'expression du thrombélastogramme

1. Méthodes graphiques

La reproduction de la courbe est une méthode très expressive lorsqu'elle peut être comparée à la norme établie sur une moyenne importante. La figure 3 représente une courbe physiologique. L'aire pointillée qui l'environne représente les limites extrêmes et théoriques des valeurs normales. Au delà commencent les zones dites d'hyper et d'hypo-coagulabilité (FISCHER et coll.). D'un coup d'oeil le médecin praticien est à même d'apprécier l'état de coagulabilité sanguine du patient.

HOPITAL CANTONAL - CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE - GENÈVE

DATE : THROMBELASTOGRAMME DE :
N° (Méthode de Hartert)

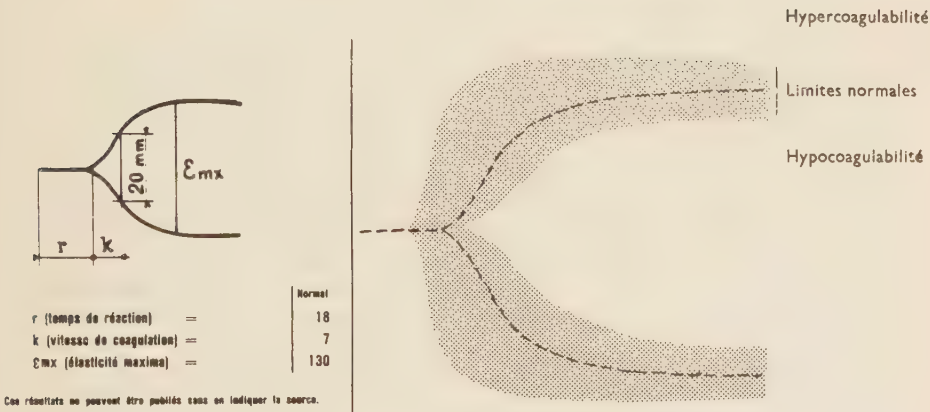


Fig. 3. Schéma d'une courbe moyenne, avec limites de l'hyper. et de l'hypocoagulabilité.

Néanmoins cette évaluation manque de précision, surtout pour l'étude de l'évolution de la coagulabilité dans le temps; par conséquent elle ne saurait être utilisée pour les travaux scientifiques. Elle ne se prête pas à l'établissement de courbes permettant de suivre la marche d'un traitement ou de procéder à des calculs de moyennes dans un but statistique. Un calque transparent permet cependant de superposer les courbes et d'en supputer la tendance évolutive.

De NICOLA et MAZZETTI ont récemment proposé un graphique où sont représentées les valeurs normales et les oscillations physiologiques de $\underline{r}$, $\underline{k}$ et $\underline{Em}$ (ma). Ils relient les trois points par deux droites en fonction des résultats obtenus, qui évoquent immédiatement les modifications possibles de l'équilibre de la coagulabilité dans un cas donné. Cependant, ce moyen de représentation ingénieux est critiquable, en ce sens qu'il ne donne pas une idée du galbe de la courbe, qui peut avoir son intérêt diagnostique.

2. Méthodes chiffrées

a) L'expression directe de valeurs $\underline{r}$, $\underline{k}$ et $\underline{Em}$ constitue le moyen le plus simple et le plus clair à l'usage du spécialiste averti. Dans la règle $\underline{r}$ et $\underline{k}$ varient en sens inverse de $\underline{Em}$; pour le non-initié l'interprétation n'est pas évidente. FISCHER et MOGHISSI ont exprimé leur résultat en tableaux (Congrès de la thrombose à Bâle, 1954) en graphique accompagné de la représentation du cas normal: ils calculent la hauteur millimétrique de telle sorte que $\underline{r} + \underline{k}$ (18 + 7) et $\underline{Emx}$ (130) arrivent au même niveau. Le $\underline{r}$ est blanc, le $\underline{k}$ est gris et le $\underline{Emx}$ accoté est noir. De cette façon toute variation sera facile à lire et à interpréter. (Fig.4).

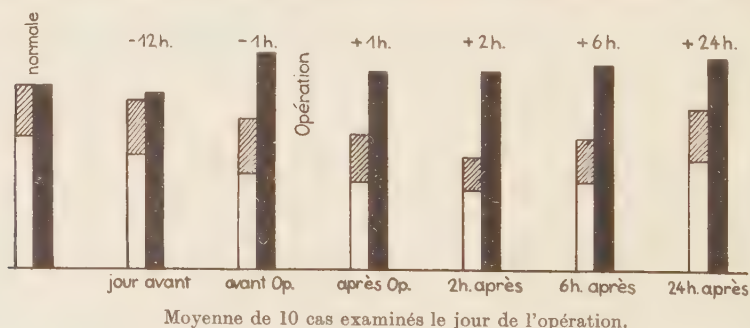


Fig. 4. Mode d'expression du thromboplastogramme par une méthode chiffrée (d'après Fischer et Moghissi).

Les modifications de Em apportent une précieuse confirmation au diagnostic biologique si difficile de thrombophilie en cas d'augmentation, ou de thrombopathie en cas de diminution.

HARTERT transcrit les résultats de manière différente en partant d'une valeur normale $\underline{r} = 1$ et $\underline{k} = 1$. L'élasticité maxima est plus simplement appréciée par la mesure directe en millimètre de la largeur maximale de la courbe, soit $\underline{ma} = 50$ mm.

b) Un index de coagulabilité unique, qui rendrait compte d'une résultante globale de la courbe, paraît l'idéal pour le clinicien, tout en tenant compte du fait que k, soit la vitesse de coagulation, constitue un élément essentiel de ce test. La vitesse de coagulation s'inscrit au début de la courbe sous la forme d'un S. Ce segment est le seul à ne pas être sensiblement parallèle à l'axe de la courbe et constitue une portion très mobile, qui imprime son allure à l'ensemble du tracé. La valeur classique k est prisonnière de la rigide fixité de son mode d'estimation.

C'est ainsi que dans certaines courbes obtenues à partir de sangs très pauvres en plaquettes (thrombopénie essentielle, par exemple), l'écartement des branches n'atteint jamais les 20 mm nécessaires à l'estimation de la valeur k. A l'opposé, certaines courbes de thromboses, où l'écartement peut dépasser 80 mm, il reste, de chaque côté des 20 mm, une portion de plus de 30 mm du S, qui peut s'infléchir avec plus ou moins de rapidité, sans que la valeur k, puisse en rendre compte. Ainsi, deux courbes peuvent avoir la même valeur k et présenter des aspects sensiblement différents. C'est en partant de ces constatations que DURAF-FOURD a pensé qu'il serait intéressant de pouvoir traduire l'ensemble de la courbe par un seul chiffre suffisamment précis.

L'index de coagulabilité (I), qui répond autant qu'il est possible de le faire à ces préoccupations, permettra de juger rapidement de l'état de coagulabilité plasmatique.

Principes

La tangente à une courbe thrombélastographique menée par son point d'origine fait avec l'axe de cette courbe un angle dont l'ouverture varie avec:

- la distance du point d'origine à la partie convexe de la courbe, donc avec le temps de réaction;
- la position du point de contact de la tangente par rapport au début de la coagulation, donc avec la

vitesse de coagulation;

La distance du point de contact de la tangente à l'axe, donc avec l'amplitude due à l'élasticité.

Ces variations se produisent physiologiquement dans le même sens: ainsi dans un état thrombophile r et k diminuent, entraînant une augmentation de l'ouverture de l'angle; par contre, Em augmente, ce qui a pour effet d'augmenter encore l'ouverture de l'angle.

Application

La valeur de cet angle est exprimée par sa tangente. L'index de coagulabilité est le produit de cette tangente par une constante: 160. Cette constante a été calculée de façon à donner la valeur 100 à l'index d'une courbe normale. Elle a été déterminée sur la moyenne de tangentes des angles de 152 courbes normales ou subnormales.

En pratique, il suffirait de calculer I en appliquant la formule
$$I = \frac{AB}{OB} \times 160 .$$

L'index permet au clinicien de classer rapidement son malade du point de vue de la coagulabilité. Les valeurs entre 70 et 200 peuvent être considérées comme normales; les valeurs inférieures à 70 sont en rapport avec une hypocoagulabilité. Au-dessus de 200, les courbes affectent une allure thrombophile.

* * *

En plus des valeurs classiques r, k et Em, quelques auteurs ont proposé, afin de dégager du TEG le plus possible de renseignements, de relever d'autres points, soit par exemple T, valeur continuant k jusqu'à ma; soit en subdivisant comme FERABOLI k en k_1 , k_2 , k_3 à raison d'une mesure toutes les 30 minutes; étude de la surface du TEG, soit S_1 , S_2 , selon MAURIZIO et MALAGAMBA. Actuellement ces repères sont l'objet d'études spéciales qui sans doute auront plus de significations et de répercussions théoriques que pratiques.

Coefficient d'erreur de la méthode

HARTERT admet un coefficient d'erreur au maximum de 2 %. DELLA SANTA et DURAFFOURD ont calculé le coefficient d'erreur relatif à partir de 16 TEG reproduits simultanément à trois exemplaires:

$$r = 6,5 \% \quad k = 11,3 \% \quad Em = 3,1 \% \quad I = 6,3 \%$$

WALTHER et VOLHARD, par une autre méthode mathématique concluent à des valeurs un peu différentes:

$$r = 7 \% \quad k = 12 \% \quad Em = 8 \% \quad I = 9 \%$$

DIOMEDE - FRESA et FUMAROLA sont plus optimistes en donnant comme coefficient d'erreur les valeurs suivantes:

$$r < 2 \%$$

$$k < 3 \%$$

$$Em < 1 \%$$

En réalité, ces écarts ne sont guère considérables et ne modifient en rien la précision clinique de la méthode. Cependant, il faut reconnaître que sa très grande sensibilité réclame, comme d'ailleurs pour tous les tests de coagulabilité, une technique rigoureuse et standardisée dont on ne doit pas s'écarter.

Remarque:

Le profil du TEG comporte certains rapports constants dont l'un nous semble avoir une certaine importance pour juger de la qualité d'un résultat proposé. Il s'agit du rapport $\frac{r}{k}$. En effet, si l'on recherche les valeurs moyennes de trois séries^K de thrombélustogrammes en prenant comme critère la longueur de $\underline{r}$, ce rapport reste pratiquement constant, à l'exception de certaines courbes très atypiques.

$$\begin{aligned} 100 \text{ cas } r &= \text{allongé entre 20 et 40 mm} = 25,90 \text{ mm (moyenne)} \\ k &= 9,97 \text{ mm} \\ (Em &= 148) \end{aligned}$$

$$\text{Rapport } \frac{r}{k} = 2,6$$

$$\begin{aligned} 200 \text{ cas } r &= \text{normal entre 10 et 20 mm} = 13,9 \text{ mm (moyenne)} \\ k &= 5,59 \text{ mm} \\ (Em &= 167,5) \end{aligned}$$

$$\text{Rapport } \frac{r}{k} = 2,4$$

$$200 \text{ cas } r = \text{raccourci entre 0 et 10 mm} = 8,7 \text{ mm (moyenne)}$$

$$k = 3,25$$

$$(km = 221,7)$$

$$\text{Rapport } \frac{r}{k} = 2,6$$

On peut donc admettre qu'une courbe bien constituée va comporter un rapport $\frac{r}{k}$ aux environs de 2,5.

Lorsque ce rapport est gravement modifié, il faut se méfier d'un artefact ou d'une faute de manipulation. D'autre part, les syndromes hémophilitiques ou thrombopathiques graves n'ont pas été inclus dans cette statistique, et dans un travail très documenté de NICOLAS et MAZZETTI ont défini également certains rapports entre $\underline{r}$ et $\underline{ma}$, $\underline{k}$ et $\underline{ma}$, et $\underline{r}$ et $\underline{k}$ en pathologie sanguine.

Exécution pratique d'un thrombélastogramme

Malgré la carrière assez courte de la thrombélastographie, le nombre des techniques proposées est déjà assez considérable. Il serait préférable de conserver la technique originale de HARTERT et de travailler sur le plasma citraté (une partie de citrate de Na à 3,8% pour 9 parties de sang). Le matériel doit être siliconé. GAGLIARDI a montré avec infiniment de détails, l'action accéléérante sur la coagulation du sang du matériel non siliconé (pipettes, éprouvettes, etc.). L'aspiration à la seringue ne paraît pas indiquée, étant donné le risque encouru de traumatiser les plaquettes.

Le malade étant confortablement étendu, on mettoie le pli du coude à l'éther et l'on ponctionne d'un seul coup la veine avec une aiguille V2A siliconée et montée sur une seringue sèche. On aspire le sang nécessaire pour d'autres examens et ensuite le sang doit s'écouler goutte à goutte directement de l'aiguille dans l'éprouvette siliconée et contenant la quantité de citrate nécessaire. (par exemple 0,5 cm³ de citrate de Na à 3,8 pour 4,5 cm³ de sang).

Une fois que le niveau du sang prélevé atteint le repère de 5 cm³, boucher le tube avec un bouchon paraffiné et le retourner doucement une seule fois, de manière à provoquer le mélange sans le citrate.

Les adeptes de la thrombélastographie sont divisés pour la suite des opérations. Les uns laissent le sang sédimenter de 1 à 2 heures et pipettent le plasma surnageant et riche en

plaquettes avec une pipette siliconée, pour procéder à la recalcification dans le cylindre de l'appareil. C'est la méthode que semble préférer BELLER, qui pense que beaucoup d'erreurs sont dues à la centrifugation, d'autant plus que personne ne s'entend sur la puissance des appareils. Ainsi HARTERT parle de centrifuger le sang au rythme de 800 tours par minute et pendant une minute, alors que GAGLIARDI a fait des essais avec 2500 tours pendant 5 minutes. Ce dernier observe que la centrifugation imprime au TEG des caractéristiques qui la différencient nettement de celles obtenues par la sédimentation simple. Par exemple, la sédimentation spontanée pendant deux heures donne un $\bar{r}$ de 11,7 mm tandis que la centrifugation immédiate donne 20,2 mm par suite de la diminution du nombre des plaquettes. Cependant il est évident que, dans le cas particulier, la centrifugation a été trop énergique.

Certains auteurs obtiennent des résultats sensiblement équivalents entre la centrifugation et la sédimentation comme DIOMEDE-FRESA et FUMAROLA. Cependant le test n'est effectué que 4 heures après le prélèvement, ce qui paraît excessif.

Au laboratoire du Centre de Transfusion sanguine de Genève, on procède à la sédimentation spontanée des échantillons de sangs pendant 1 heure à 1 heure et demie. En cas d'urgence, on centrifuge pendant 3 minutes à 800 à 1000 tours par minute. Le pipettage du plasma surnageant se fait au moyen d'un verre gradué siliconé, et l'échantillon de plasma aspiré est rejeté avec douceur dans un tube siliconé vide. Cette simple opération, complétée par une ou deux aspirations dans la pipette, permet d'émulsionner les plaquettes sanguines en suspension. De cette manière, les différences entre les deux techniques sont faibles et ne paraissent pas avoir de signification bio-clinique.

Dans cette éprouvette ne contenant que le plasma isolé, ce qui a l'avantage également de l'isoler du reste des éléments figurés, on prélève 0,25 cm³, qui sont placés dans le cylindre tiédi à 37° par le thermostat. La recalcification s'effectue au bout d'une minute par l'addition de 0,10 CaCl₂ à 1,9 % (calcium anhydre). Le piston est descendu en place, le spot vérifié, et à la deuxième minute après le début de l'opération on enclenche le moteur et le photokymographe.

La majorité des erreurs et des artefacts qui entachent la thrombélastographie proviennent de quelques éléments bien connus:

- une ponction veineuse difficile avec hématome;

- un matériel inadéquat (verrerie non siliconée, aiguille de trop petit calibre);
- les traumatismes subis par les plaquettes in vitro (transport, vibrations, température du laboratoire, respiration intempes-
tive, etc.);
- l'hémolyse, qui donne presque toujours une fausse courbe de thrombophiles;
- une mauvaise qualité du chlorure de calcium, qui devrait être parfaitement anhydre;
- un délai excessif, soit plus de 1 h.30, pour effectuer le test.

1) Les diathèses hémorragiques

Primitivement destinée à dépister les syndromes d'hypercoagulabilité la thrombélastographie s'est révélée très précieuse pour l'étude des diathèses hémorragiques. Un simple coup d'oeil sur le profil de la courbe permet d'établir d'emblée un diagnostic du type d'altération sanguine (vasculaire, plasmatique ou thrombocytaire) et d'orienter les recherches concernant l'analyse de facteurs particulier de l'hémostase.

Rappelons selon l'excellent schéma de Diomede-Fresa et Fumarola la signification des divers éléments du thrombélastrogramme:

- Modifications du temps de réaction (r) Cette valeur traduit le temps qui s'écoule depuis la recalcification du plasma jusqu'au début de l'apparition de la fibrine. Sa signification se superpose à celle du temps de coagulation. La valeur r est augmentée dans les syndromes hémophiliques, les hypocoagulabilités par action des anti-coagulants, dans certains cas de thrombopénie grave ou d'hypofibrinogénémie sévère. Le même phénomène est observé dans les fortes hypoprothrombinémies ou les déficits des co-facteurs (accéléline, convertine).

- Modifications de la vitesse de coagulation (k) La valeur k est fonction de la rapidité avec laquelle se forme la fibrine. Elle augmente si la formation de la thrombine se ralentit, comme c'est le cas dans l'hémophilie, l'hypocoagulabilité provoquée, la thrombopénie ou dans certains déficits graves des facteurs d'accélération et de conversion de la prothrombine.

- Modifications de l'élasticité maxima (Em) La valeur Em dépend essentiellement de la résistance élastique du caillot qui diminue fortement dans l'hypofibrinogénémie et sous l'influence d'un déficit plaquettaire, qu'il soit de nature qualitative ou quantitative. Avec tous les auteurs qui se sont occupés de thrombélastographie, nous constatons l'importance fondamentale des thrombocytes dans le déterminisme de l'élasticité du caillot. Hartert a émis l'hypothèse d'un facteur plaquettaire spécial (la thromboglutine) qui interviendrait lors de l'édification du réticulum fibrineux.



Fig. 5. Courbe typique d'hémophilie A chez un enfant. Tendence transitoire à la normalisation après l'injection de 300 cc de plasma frais.

Le tracé thrombélastographique dans les syndromes hémophiliques

Un tracé classique de l'hémophilie par déficit de A H G chez un enfant de 6 ans (fig. 5) montre à l'évidence le ralentissement pathologique de la thromboplastinoformation par l'allongement accentué de r entraînant par voie de conséquence un allongement de k. En effet, la formation de la fibrine est retardée, mais après un temps assez long l'Em atteint les valeurs normales ou même parfois supérieures. Selon l'hypothèse de certains auteurs italiens (de Nicola et Mazzetti, Vecchietti) l'amplitude maxima se maintient à un niveau élevé pendant longtemps par suite de la formation lente mais prolongée de la fibrine.

La thrombélastographie permet de déterminer avec exactitude l'action de la thérapeutique de la substitution, comme en témoigne la seconde courbe (fig. 4) appartenant au même cas mais après administration de 300 cc de plasma frais. Le TEG sans avoir retrouvé un petit air normal, présente néanmoins 2 branches dont l'incurvation est proche du gabari physiologique. A ce propos de Nicola et Mazzetti qui ont étudié les modifications du TEG consécutives à la thérapeutique transfusionnelle dans les diverses formes d'hémophilie, ont observé que l'effet bénéfique le plus prolongé des transfusions s'exerce dans les cas de déficit de PTA et de PTC.

Le simple tracé TEG n'est pas susceptible de permettre la démarcation entre les divers types d'hémophilie. La classification des syndromes hémophiliques réclame donc une technique particulière au moyen des "screening-tests".

Le tracé thrombélastographique au cours des affections plaquettaires

Le profil d'une courbe thrombélastographique de thrombopénie est caractéristique ainsi qu'en témoigne la courbe (fig. 6) provenant d'un sujet atteint d'une maladie de Werlhof en poussée dans le taux des plaquettes sanguines oscillait entre 4 et 12000 éléments par mm^3 . En général le temps de réaction est normal mais il peut être augmenté dans les formes graves. Nous avons observé également une thrombopénie essentielle avec hypoprotrombinémie et dont le thrombélastogramme était doté d'un r très allongé. La vitesse de coagulation est naturellement ralentie (allongement de k).

La splénectomie est susceptible de restituer au profil du TEG une allure parfaitement normale en fonction de l'apparition d'un nombre suffisant de plaquettes dans le sang péri-

phérique. De Nicola et Mazzetti ont attiré l'attention sur la valeur pronostique de ce test dans ce genre de maladie.

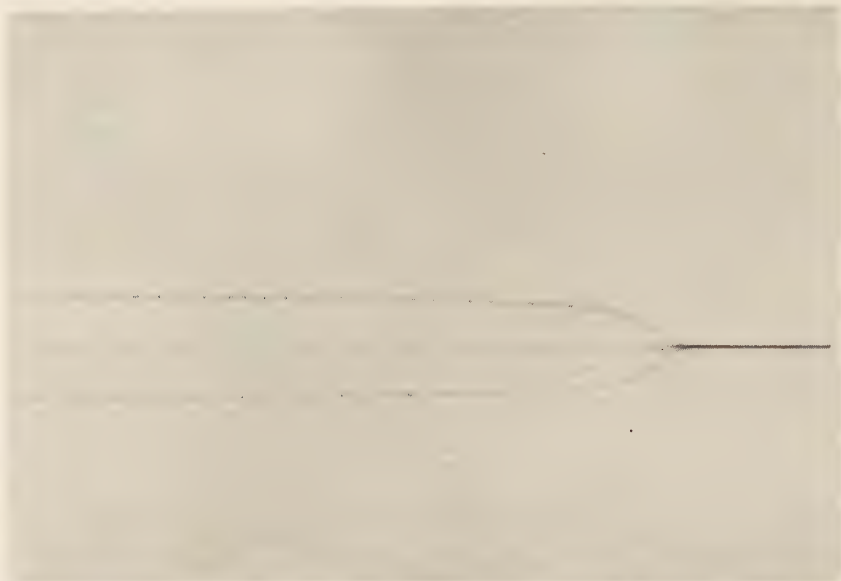


Fig. 6. Maladie de Werlhof.

Dans les thrombopathies sans thrombopénie la méthode de Hartert est encore plus précieuse. Alors que le nombre des plaquettes est normal la courbe est grossièrement modifiée se superposant à celle d'une thrombopénie. La valeur fonctionnelle peut donc être appréciée avec exactitude par ce moyen. Dans certains cas de leucémie le déficit fonctionnel des plaquettes peut être dépisté de manière très élégante par cette technique. (Del Bono et Pasero).

La courbe thrombélastographique d'un cas de leucémie à paramyeloblastes (fig. 7) au stade terminal avec thrombopénie à 20.000 éléments par mm^3 illustre la gravité de l'atteinte de l'équilibre de l'hémostase dans ces conditions.

Par contre, le tracé thrombélastographique dans les affections, touchant essentiellement le temps vasculaire reste inchangé puisque les différents facteurs de la coagulation, à commencer par les plaquettes sanguines, ne sont pas altérés. La

courbe enregistrée à partir du plasma d'un sujet porteur d'un purpura inflammatoire chronique est bien démonstrative à cet égard.



Fig. 7. Leucémie aiguë au stade terminal avec thrombopénie.

La courbe TEG dans les déficits en fibrinogène

L'afibrinogénémie détermine un type de courbe caractéristique à savoir un temps de réaction allongé, un ralentissement marqué de la formation du caillot et une réduction majeure de l'Em par suite de la grande pauvreté du plasma en fibrinogène. La courbe typique (fig. 8) d'une afibrinogénémie familiale reproduite dans ce travail permet de poser d'emblée le diagnostic.



Fig. 8. Afibrinogénémie familiale (courbe obligeamment communiquée par le Docteur Fischer)

La courbe TEG au cours de la fibrinolyse

Vecchietti et son école, Eichenberg et ses collaborateurs ont démontré l'immense intérêt de la thrombélastographie dans l'étude de la dynamique de la fibrinolyse spontanée et provoquée. A titre d'exemple, la courbe (fig. 9) d'un malade atteint de thrombose et traité par le Pyrexal, montre l'allure très particulière du TEG qu'il ne faut pas confondre avec certains artefacts grossiers secondaires à des "ruptures de fibrine" (fig. 10). Ce dernier phénomène est essentiellement dû à des imperfections techniques et en particulier à la présence d'impuretés dans les récipients de métal.

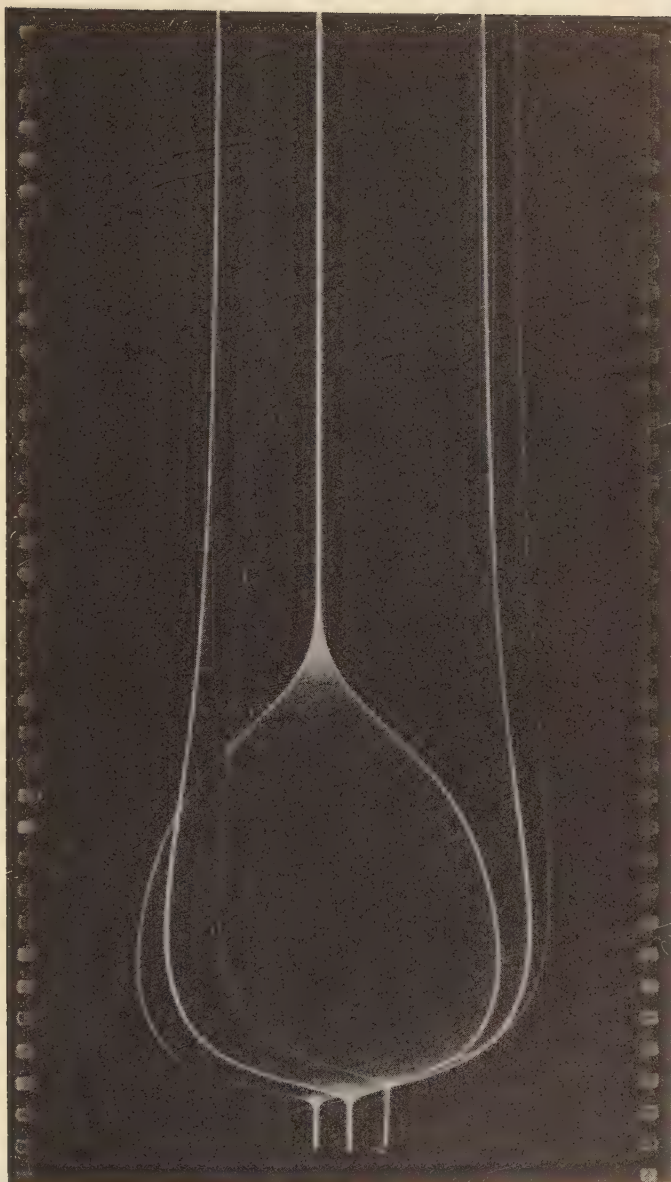


Fig. 9. Fibrinolyse provoquée par une injection intraveineuse de Pyrexal.



Fig. 10. Rupture de fibrine. (courbe de centre)

2) Les diathèses thrombophiles

Les manifestations morbides des états thrombophiles (ou syndromes d'hypercoagulabilité) semblent en augmentation aujourd'hui, non seulement par suite d'une meilleure interprétation des faits cliniques, mais à cause de l'accroissement de la durée de la vie et des effets secondaires de toute une série de médications efficaces mais agressives. Pourtant, si la littérature a ménagé depuis longtemps une large place à l'étude des diathèses hémorragiques, celle des diathèses thrombophiles n'a pas encore bénéficié de recherches aussi systématiques. En particulier, les techniques de mesures de l'hypercoagulabilité se sont avérées infidèles.

Selon Hartert et Runge la thrombélastographie constitue la méthode de l'étude de l'hypercoagulabilité sanguine la plus sûre, tant au point de vue diagnostic, thérapeutique que préventif. C'est également l'avis de toute une série d'auteurs dont Fischer et Moghissi, Maurizio et Malagamba, Feraboli et Cravarezza, Della Santa et Duraffourd, Diomède-Fresa et Fumarola, de Nicola et Introzzi, etc.

Le tracé caractéristique d'un syndrome d'hypercoagulabilité secondaire à une augmentation de l'activité thrombo-

plastique est représenté (fig. 11) par un raccourcissement de r et de k et par l'augmentation notable de l'Em. Il convient d'insister sur l'importance de ce complexe thrombophile lorsque ces trois éléments sont modifiés dans le même sens (Della Santa). Une telle courbe thrombélastographique ne signifie pas qu'il existe une thrombose en évolution mais un état d'hypercoagulabilité susceptible d'en provoquer l'apparition et commandant, dans certains cas, une thérapeutique anti-coagulante préventive.



Fig. 11. Phlébite et infarctus pulmonaire

La prise de sang, les modalités de transport de l'échantillon à tester, le délai d'exécution du test, la température du local peuvent jouer un rôle sur le résultat final du graphique obtenu. Il convient d'éviter d'interpréter comme étant une courbe thrombophile les résultats des différents artefacts comme l'illustre la courbe No. 12. Dans le cas particulier r et k sont raccourcis mais l'Em est normale et la courbe n'est pas harmonieuse. Le rapport entre r et k n'est pas respecté. Cette image est due à un transport brutal de l'échantillon de sang qui a déterminé une hémolyse partielle et sans doute une altération des

thrombocytes. Un simple coup d'oeil suffit à redresser le diagnostic.

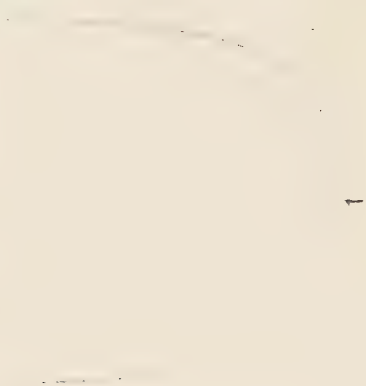


Fig. 12. Courbe "pseudo-thrombophile" provoquée par l'hémolyse partielle de sang prélevé.

3) Action des anti-coagulants sur la courbe thrombélastographique

La thrombélastographie ne constitue pas le meilleur moyen de suivre l'action de l'héparine sur la coagulabilité sanguine par suite des modifications très importantes et très fugaces que cet anti-coagulant provoque sur la courbe. Le plasma hépariné (fig. 13) allonge la valeur r proportionnellement à la concentration héparinique. Cette image traduit l'activité anti-thromboplastique, antiprothrombinique et anti-thrombinique de l'héparine. Il s'ensuit que k est allongé également et que l' Em est souvent diminué. Ce phénomène n'est pas absolument constant mais il implique une certaine action de l'héparine sur l'élément plaquettaire. D'après Diomede-Fresa et Fumarola le caillot ainsi formé serait moins élastique et plus friable et par conséquent plus vulnérable

à l'action fibrinolytique du plasma. Gagliardi considérant le retour des valeurs du TEG à la normale après épuisement de l'activité héparinique, souligne que les modifications de l'Em présentent un certain retard par rapport à celle des valeurs r et k . Ce phénomène est dû vraisemblablement à une altération difficilement réversible des thrombocytes. Il est aussi très remarquable de souligner qu'une courbe TEG même très allongée ne se traduit qu'exceptionnellement par une tendance hémorragique. On peut expliquer ce fait paradoxal par le peu de durée de l'action de l'héparine et surtout par son inocuité sur l'élément vasculaire. En fait, le simple temps de coagulation suffit pour tester l'hypocoagulabilité provoquée par les anti-coagulants du type héparinique.

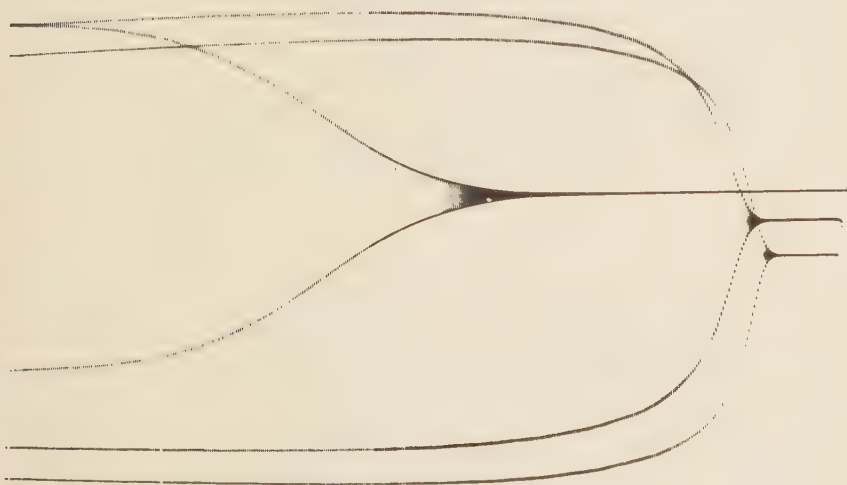


Fig. 13. Thrombélastogramme d'un malade héparinisé pour phlébite (courbe inférieure).

Bien au contraire le TEG constitue un test d'une grande utilité pour le contrôle de la thérapeutique par les dérivés découmariniques. Sous leur influence, la valeur r s'allonge mais dans des proportions beaucoup plus modestes que sous

héparine; la valeur k subit également un discret allongement; l'Em reste pratiquement inchangée. Ces caractéristiques se retrouvent dans une courbe (fig. 14) provenant d'un sujet traité au Tromexan pour un infarctus du myocarde.

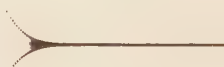


Fig. 14. Thrombélastogramme d'un malade souffrant d'un infarctus de myocarde et traité par un dérivé dicoumarinique.

Il ne faut pas chercher avec la dicoumarine à obtenir de fortes hypocoagulabilité qui risquent de déterminer une hémorragie par action plasmatique et vasculaire associées. L'expérience a montré qu'il convient essentiellement de "normaliser" autant que faire se peut les valeurs r et k quel que soit le taux de prothrombine obtenu de manière à neutraliser l'hypocoagulabilité sanguine.

Conclusions:

L'étude thrombélastographique de la coagulation du sang, préconisée par Hartert de Heidelberg, est une méthode élégante et efficace qui permet d'analyser les modifications de structure et la résistance élastique du thrombus pendant la coagulation, et ceci pendant un temps très prolongé. Elle a surtout le mérite de proposer une étude de la dynamique de la formation du caillot.

Cependant les bases physiologiques de la thrombélastographie doivent être encore étudiées en comparant les résultats obtenus par cette méthode globale et les diverses méthodes analytiques des facteurs de la coagulation qui sont actuellement très avancées.

La sensibilité de la méthode, sa bonne reproductibilité et la visualisation relativement aisée des résultats, ainsi que le très grand intérêt diagnostique et thérapeutique qu'elle suscite, en feront certainement un instrument de choix pour les cliniciens spécialisés en hématologie. A partir de certaines normes actuellement bien définies, il est possible de délimiter les caractéristiques de profil des courbes dans le sens de l'hyper ou de l'hypocoagulabilité. Le diagnostic des diathèses hémorragiques et les diathèses thrombophiles en est grandement facilité ainsi que la surveillance des traitements anticoagulants.

B I B L I O G R A F I E

- 1) ASPERICH D.F. MASSA J.F. et VELASQUEZ B.C. Cité par v.KAULLA et WEINER M.
- 2) BASERGA A. et DE NICOLA P. Le malattie emorragiche. Soc. Ed-
Libraria Milano.
- 3) BAY M. La thrombélastographie, un nouveau procédé pour
l'étude de la maladie thrombo-embolique.
Presse méd. 63, 241-242, 1955.
- 4) BENHAMOU E. et GRIGUER M. La thrombélastographie. Presse méd.
64, 2057-2160, 1956.
- 5) CIULLA U. L'indagine tromboelastografica in Ostetrica e
Ginecologia Annal. Ostetr. E. Ginec. (Milano)
77, 347-56, 1955.
- 6) CRAVAREZZA F. STURA L. Terapia Anticoagulante ed Emostatica
in Ostetricia e Ginecologia. Min. Gin. 7,
710-20 (Torino) 1955.
- 7) DELLA SANTA R. Une nouvelle méthode de dépistage des diathè-
ses thrombophites, la thrombélastographie selon
Hartert. I. Description de la méthode et pre-
miers résultats. Praxis 43, 89-93, 1954.
- 8) DELLA SANTA R. et DURAFFOURD P. Dépistage de l'état thrombo-
phile par la méthode de Hartert. Comptes-rendus
de la lère Conférence internationale sur les
thromboses et embolies - Benno Schwabe & Co.
Verlag Basle 591-597, 1954.
- 9) DE NICOLA P. MAZZETTI G.M. Valore Clinico della trombelasto-
grafia Haematologica 38, 1531-60, 1954.
- 10) DE NICOLA P. MAZZETTI G.M. Evaluation of Thromboelastography
Am. J. of Clin. Path. 23, 447-52, 1955.
- 11) DE NICOLA P. MAZZETTI G.M. Studio Trombelastografico dei
difetti di coagulazione. Studi di Trombelasto-
grafia Atti del 1° Simposio sulla Trombelasto-
grafia - Pavia 24 Ottobre 1954. Edizioni di
Haematologica. - Pavia - 133-145, 1955.
- 12) DE NICOLA P. MAZZETTI G.M. Comesi Interpreta un Trombelasto-
gramma. Min. Med. (Torino) 47, 2043-48, 1956.

- 13) DE NICOLA P. MAZZETTI G.M. Thrombelastografic Observations on the Characteristice of Hemophilic. Thrombocytopenic and Heparinized Blood. Blood. 11, 71-80, 1956.
- 14) DIOMEDE-FRESA V. et FUMAROLA D. La tromboelastografia (osservazioni cliniche e ricerche sperimentali) Ed. del Premio Ganassi Milan 1956.
- 15) EICHENBERGER E., SCHMIDHAUSER-KOPP, HURIN H., FRICSA M., et WESTPHAL O. Effets biologiques d'un pyrogène rigoureusement purifié (lipopolysaccharide) provenant de *Salmonella abortus equi*. J. Suisse de Méd. 85, 1190- 1193 et 1213-1216, 1955.
- 16) FERABOLI M. La Tromboelastografia quale metode di controllo del Trattamento Anticoagulente in Ginecologia. Pathologica 46, 337-46, 1954.
- 17) FERABOLI M. Sul significato clinico del tromboelastogramma. Atti. Min. Gin. (Torino) 7, 121-122, 1955.
- 18) FISCHER R. DURAFFOURD P. et DELLA SANTA R. Modes d'expression du thrombélastographe (Méthode de Hartert) (Praxis) 43, 610-612, 1954.
- 19) FISCHER R. et MOGHISSI K. Thrombélastographie et thromboses post-opératoires. Comptes-rendus de la 1ère Conférence internationale sur les thromboses et embolies - Benno Schwabe & Co. Verlag Basle 597-605, 1954.
- 20) FONIO A. In die Gerinnung des Blutes.
BETHE A. von BERGMANN G. EMDEN G. ELLINGEN A. Handbuch des normalen und pathologischen Physiologie mit Berücksichtigung der experimentalen Pharmacologie, Springer Berlin 6, 307, 1928.
- 21) GAGLIARDI L. L'influenza di alcuni particolari di tecnica sulle caratteristiche de Trombelastografia. Studi di Trombelastografia Atti del 1° Simposio sulla Trombelastografia - Pavia 24 Ottobre 1954. Edizioni di Haematologica - Pavia 23-34 1955.
- 22) HARTERT H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Trombelastographic I Physiologische und Methodische Grundlagen der Thrombelastographie. Deutsches Arch. für Klinische Medizin (München) 199, 284-292, 1952.

- 23) HARTERT H. Klinische Blut gerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. II. Die Thrombocytopathien. 293-311.
- 24) HARTERT H. Über der Technik der Thrombelastographischen Bestimmungen Studi di Trombelastografia Atti del I Simposio sulla Trombelastografia. Pavia 24 Ottobre 1954. Edizioni di Haematologica - Pavia 15-23, 1955.
- 25) INTROZZI P. La diagnosi precoce delle diatesi trombofiliche: Fünfter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie. Freiburg i.Br. september 1955- (Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956) 463-465.
- 26) V. KAULLA et WEINER M. Studies of Coagulation and Fibrinolysis by New Technic of Continuous Recording-Blood 10, 362-369, 1955.
- 27) KUGELMASS I.N. Contribution physio-clinique au traitement de la coagulation du sang. Arch. internat. de physiol. 21, 139-142, 1923.
- 28) Li MOLI S. FUMAROLA D. Rilieva Trombelastografici nell-infanzia I. Il Trombelastogramma del bambino normale Min. Ped. 7, 1401-1405, 1955.
- 29) Li MOLI S. FUMAROLA D. Rilievi Trombelastografici nell'infanzia II il Trombelastogramma nelle malattie Emorragiene. Min. Ped. 7, 1488-1498, 1955.
- 30) MALAGAMBA G. Cité par FERABOLI M.
- 31) MAURIZIO E. Cité par FERABOLI M.
- 32) MAZZETTI G.M. Sulla tecnica delle determinazioni trombelastografiche Studi di Trombelastografia Atti del 1° Simposio sulla Trombelastografia - Pavia 24 Ottobre 1954.
- 33) NYGAARD K.K. Hemorrhagic diseases. Henry Kimpton London 1941.
- 34) PETERSEN H. BREDDIN K. et ROTTGER K. Über die Ausführung der Thrombelastographie bei klinischen untersuchungen. Klin. Wochenschr. 32, 328-339, 1954.
- 35) RICHARDSON A. et BISHOP J.G. Simple and practical method for measuring and recording blood clotting time. Science 37, 117-119, 1953.

- 36) SEGAGNI E. Primi Rilievi sull'interesse e l'utilità dell'indagine tromboelastografica in Pediatria. Min. Ped. 7, 997-1004, 1955.
- 37) VECCHIETTI G. La tromboelastografia e le sue possibili applicazioni nella clinica Ostetrico-Ginecologica. Min. Gin. 5, 105-106, 1953.
- 38) WALTHER G. VOLARD E. Die Normalwerte der Thrombelastographie im Vollblut, 17, 651-653, 1955.

